



TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La esclerosis múltiple es una enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central SNC y cuyo origen posible mente sea autoinmune.

Es un trastorno del SNC lento y progresivo que da lugar a múltiples y variados síntomas y signos neurológicos, generalmente con remisiones y exacerbaciones. Su prevalencia es de 1 cada 2000 pacientes. Es más frecuente en personas del sexo femenino y suele serlo también en el grupo de edad comprendido entre los 20 y los 40 años.

Su inicio se caracteriza por la aparición de anomalías neurológicas como:

- Dificultad para moverse
- Visión doble
- Parestesias en una o más extremidades
- Parestesias en el tronco o un lado de la cara
- Debilidad o torpeza de un miembro inferior o la mano
- Problemas de control vesical
- Neuritis óptica
- Ataxia o temblor.

Una vez aparecidos los primeros síntomas la enfermedad se caracteriza por una serie de recaídas y remisiones sucesivas.

A medida que progresa la enfermedad aparecen otros síntomas como:

- Vértigo
- Aumento de la espasticidad
- Depresión
- Labilidad emocional
- Anormalidad al andar
- Fatiga
- Estreñimiento
- Incoordinación
- Dolor

El curso de la enfermedad varía según los casos y es impredecible. En la mayoría de casos se manifiesta de forma intermitente con recaídas y exacerbaciones cuya gravedad puede ser también variable.

Al principio los episodios agudos pueden estar separados por intervalos de remisión de meses o hasta años. Sin embargo, en otros pacientes las crisis aparecen de forma más frecuente y llegan a la incapacitación de éstos pacientes más rápidamente.



Clasificación

Según su curso clínico la Esclerosis Múltiple puede clasificarse en:

- Esclerosis múltiple remitente-recidivante (EMRR): la mayoría de los pacientes (85%) la presenta al inicio de la enfermedad. Se caracteriza por episodios de disfunción neurológica aguda o subaguda seguidos de períodos de mejoría y estabilización.
- Esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP): al menos un 50% de los pacientes con EMRR pasan a esta fase caracterizada por la progresión de la enfermedad con presencia o no de recaídas ocasionales.
- Esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP): aproximadamente un 10% de los pacientes presenta un inicio progresivo y lento de los signos y síntomas de la enfermedad con algunas mejorías ocasionales.
- Esclerosis múltiple progresiva recidivante (EMPR): se caracteriza por fases agudas que pueden o no recuperarse de forma total seguida por períodos entre recidivas que se caracterizan por una continua progresión de la enfermedad.

Tratamiento:

- Medidas no farmacológicas:
 - Ejercicio
 - Terapia física y ocupacional
 - Dieta equilibrada
 - Rehabilitación
- Tratamiento farmacológico:
 - Tratamiento de las exacerbaciones
 - Tratamiento de los síntomas asociados a la enfermedad
 - Tratamiento inmunomodulador

Tratamiento de las exacerbaciones:

En el tratamiento de las exacerbaciones se utilizan, básicamente, corticoides debido a que disminuyen la duración de la recidiva y mejoran y reducen el tiempo necesario para la recuperación aunque no parece que influyan en la progresión de la enfermedad (no la ralentizan). En caso de recidivas leves no sería necesario utilizar los corticoides sin embargo, cuando la intensidad de los síntomas es mayor, sí deberían utilizarse. No obstante, a continuación se detallan los corticoides utilizados y su posología tanto para casos con síntomas más severos como para casos en que las exacerbaciones son más leves o moderadas.

La posología cuando se manifiestan síntomas más severos sería:

- Metilprednisolona vía intravenosa 500-1000 mg/día durante 3-5 días.

En caso de intensidad leve o moderada la posología a utilizar será:

- Prednisona vía oral 1 mg/kg/día durante 7 días.

Tratamiento de los síntomas asociados:

Es importante tratar los síntomas crónicos asociados a la enfermedad para intentar mantener a los pacientes en un estado relativamente funcional y confortable.

La tabla 1 resume los tratamientos más comúnmente utilizados para el tratamiento de los síntomas más importantes de la esclerosis múltiple.

Tabla 1: tratamiento para síntomas crónicos

SINTOMA	TRATAMIENTO	DOSIS
DEPRESIÓN	Antidepresivos Psicoterapia	
FATIGA	Descansos durante el día Ejercicio moderado Amantadina Pemolina Fluoxetina	100 mg/12h 18,75-37,5 mg/12h 20-40 mg/24h
ALTERACION SENSIBILIDAD DOLOROSA	Antidepresivos (amitriptilina) Carbamazepina Fenitoína	25-75 mg/noche 100-200 mg/8h 100 mg/8h
ESPASTICIDAD Y ESPASMOS MUSCULARES	Terapia física Baclofeno Diazepam Baclofeno IT (espasticidad grave) Tizanidina	48-80 mg/d (3-4 veces/día) 10 mg/6h posología individualizada Mant: 12-24 mg/día
CAMBIOS DE COMPORTAMIENTO	Amitriptilina Otros ADT	25-75 mg/día
DISFUNCIÓN SEXUAL	Asesoramiento psicológico Evaluación urológica Yohimbina Alprostadilo, Papaverina (IC) Dispositivos protésicos	
PROBLEMAS URINARIOS Incontinencia vesical Síndrome obstructivo	Oxibutinina Flavoxato Tolterodina α -bloqueantes	5-10 mg/8h 100-200 mg/8h 2 mg/12h
CONSTIPACIÓN	Dieta rica en fibra Agentes formadores de bolo Laxantes emolientes (parafina)	15ml/día
TEMBLOR	Clonazepam Propranolol Isoniazida	0.5-2 mg/24h 40mg/8-12h 800-1200mg/día
VÉRTIGO	Meciclina Diazepam	25 mg/4 veces día 2 mg/2-4 veces/día

Tratamiento inmunomodulador:

El tratamiento inmunomodulador busca reducir la frecuencia de las recaídas y puede ayudar a retrasar la incapacidad potencial.

INTERFERON β -1A

Está indicado en el tratamiento de las formas recidivantes de la esclerosis múltiple ya que disminuye la frecuencia de las exacerbaciones. Se considera que disminuye la frecuencia (1/3) y la severidad de las exacerbaciones de la enfermedad pero no disminuye la progresión de la enfermedad (la enlentece pero no la frena).

Se considera primera línea en el tratamiento de la EMRR.

Se ha visto que también puede ser eficaz en la EMSP.

La posología se muestra en la tabla 2.

Tabla 2: Posología de los inmunomoduladores

Fármaco	Dosis	Vía de administración
Interferón β -1a	30 mcg/semana	IM
	44 mcg/3 veces/semana	SC
Interferón β -1b	8 millones unidades/día	SC
Glatirámero	20 mcg/día	SC

Efectos adversos

- Cuadro pseudogripal (49%) al inicio del tratamiento.
- Dolor de cabeza (58%).
- Dolor e inflamación en el lugar de inyección.
- Creación de anticuerpos.
- Depresión/ideas suicidas.

INTERFERON β -1B

Las indicaciones de este interferón son las mismas que el interferón β -1a aunque en algunos estudios parece que la eficacia es un poco menor con el interferón β -1b. La posología está reflejada en la tabla 2.

Efectos adversos

- Cuadro pseudogripal (58%) al inicio del tratamiento.
- Enrojecimiento e induración en el lugar de inyección.
- Creación de anticuerpos en un 38% de los pacientes.
- Depresión/ideas suicidas.

Cuestiones no resueltas respecto a los interferones

- Cual es el momento más adecuado para iniciar el tratamiento.
- La dosis óptima, frecuencia y vía de administración.
- Efectos a largo plazo del tratamiento con interferón.
- Cuándo finalizar el tratamiento.
- Porcentaje y prevalencia de la aparición de anticuerpos antinterferón.
- Mecanismo de acción.

GLATIRAMERO

Polipéptido sintético indicado en el tratamiento de la EMRR. No indicado en EMPP ni en EMSP.

Con el glatirámero se observa una disminución de las recidivas aunque no parece que influya en el progreso de la enfermedad.

La posología está indicada en la tabla 2.

Puede modificar la respuesta inmune.

Efectos adversos

- Eosinofilia (16%).
- Dolor en el lugar de inyección.
- En un 37% aproximadamente se produce una reacción sistémica postinyección que incluye ansiedad, dolor torácico, disnea, palpitaciones y taquicardia que suele durar entre 10-30 minutos y desaparece sin dejar secuelas.
- Rash (24%) y prurito.
- Ansiedad, hipertonía y en menor medida temblor.

MITOXANTRONA:

Se utiliza como tratamiento de reserva para pacientes con EMRR que no se controlan con los inmunomoduladores anteriores.

Disminuye la clínica de las exacerbaciones.

La dosis utilizadas son de 12 mg/m² vía intravenosa administrado cada tres meses.

Su eficacia es menor que los inmunomoduladores referidos anteriormente.

GLUCOCORTICOIDES

Algunos estudios indican que pacientes que reciben regularmente metilprednisolona por vía intravenosa a dosis de 1g/día durante 5 días disminuyen la atrofia y enlentecen la progresión de la enfermedad. Actualmente no se considera tratamiento de primera línea como inmunomodulador.

Cuando el tratamiento convencional no funciona se utilizan como tratamientos de segunda línea: azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato, ciclosporina. La tabla tres resume los tratamientos de primera y segunda elección para los diferentes tipos de EM.

Tabla 3: Tratamiento para los diferentes tipos de EM

Tipo EM	tratamiento
EMRR	1ª línea: interferón glatirámero 2ª línea: glucocorticoides IV, azatioprina Con recaídas severas y progresión: Mitoxantrona
EMSP	Con recaídas: interferón Progresiva: mitoxantrona 2ª línea: ciclofosfamida
EMPP	No tratamiento eficaz
EMPR	No tratamiento eficaz

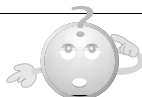
Bibliografía

1. Beers NH, Berkow R et al. Manual Merck (edición española) 10ª edición. Madrid. Merck & Co Inc. 1999 (versión electrónica).
2. Base datos Consejo Oficial Colegios Farmacéuticos. <http://www.cof.es/bot>
3. Drugdex Information System. MICROMEDEX Inc. Englewood, Colorado. Vol 120. Drug Evaluation Monograph of glatiramer, interferon β-1a, interferon β-1b.
4. Polman CH et al. Drug treatment of multiple sclerosis. BMJ 2000; 321: 490-4.
5. Kieseier BC et al. Current disease-modifying therapies in multiple sclerosis. Semin Neurol 2003; 23: 133-45.
6. Blevins G et al. Future immunotherapies in multiple sclerosis. Semin Neurol 2003; 23: 147-58.
7. Anon. Tratamiento de la esclerosis múltiple: puesta al día. BTA 1997; 13: nº 5.

Información de nuevos medicamentos



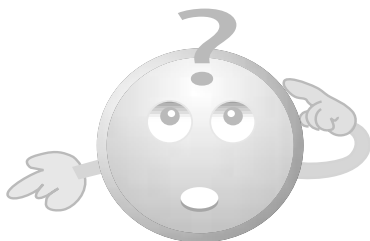
Aporta mejoras



Eventualmente útil



No aporta nada nuevo



ATAZANAVIR

Los protocolos para la utilización de antirretrovirales tienen como finalidades principales la supresión máxima y duradera de la carga viral, la restauración y preservación del sistema inmunitario, el mantenimiento de la calidad de vida y la reducción de la morbilidad y mortalidad asociada a la infección por el VIH1. La combinación de inhibidores de la proteasa (IP) o inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN) con dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) ha propiciado la aparición de las terapias antirretrovirales de gran actividad (TARGA) que ayudan a la mayoría de los pacientes a alcanzar los objetivos anteriormente descritos.

El atazanavir es el séptimo IP comercializado en la Unión Europea. El pasado día 2 de marzo de 2004 la Comisión Europea autorizó la comercialización de Reyataz®, basándose en el dictamen y el informe de evaluación realizado por el Comité de Especialidades Farmacéuticas (CPMP) emitidos el día 20 de noviembre de 2003. Atazanavir ha sido autorizado oficialmente para el tratamiento de pacientes adultos infectados por el VIH-1 previamente tratados y en combinación con otros fármacos antirretrovirales.

ACTIVIDAD

Atazanavir es un nuevo inhibidor de la *proteasa* del VIH. Durante el proceso de replicación, el VIH utiliza la proteasa para romper las cadenas precursoras de proteínas virales (como gag y gag-pol) en las proteínas estructurales y enzimas necesarias para su replicación como la propia proteasa o la transcriptasa inversa, que convierte la información genética contenida en el ARN vírico en ADN. De esta manera, atazanavir interfiere el ciclo vital en el ensamblaje de nuevos viriones creando partículas virales no infecciosas³.

FARMACOCINETICA

La farmacocinética de atazanavir se ha estudiado en voluntarios sanos y en pacientes infectados por el VIH⁴. Presenta una farmacocinética no lineal, con incrementos más que proporcionales en el área bajo la curva (AUC) concentración-tiempo y la concentración máxima (C_{máx}) con dosis de 200 a 800 mg/día y una alta variabilidad inter- e intra-individual en su biodisponibilidad que se minimiza al administrarse con alimentos.

Asociado a ritonavir, su biodisponibilidad se encuentra muy disminuida (reducción del AUC del orden de un 70%) cuando se administra conjuntamente con omeprazol. Al parecer, la disminución del pH gástrico provocada por este antiulceroso es el mecanismo responsable de tal disminución y, debido a la falta de estudios con otros inhibidores de la bomba de protones, no se recomienda su utilización concomitante con esta familia de fármacos. Asimismo, se desconoce si los antihistamínicos H₂ presentan esta misma interacción por lo que han de utilizarse con precaución⁵. Atazanavir se une en gran proporción a proteínas plasmáticas (86%) y difunde a líquido cefalorraquídeo. Se metaboliza principalmente a nivel hepático por acción del citocromo P-450 3A4 y los metabolitos, que carecen de actividad, son excretados mayoritariamente con la bilis (79%) como metabolitos libres o como glucurónidos.

EFFECTOS ADVERSOS

Durante los ensayos clínicos, el número total de reacciones adversas ha sido similar al observado con otros antirretrovirales comparables. Las reacciones más frecuentes han sido: náuseas (23%), cefalea (10%) e ictericia (10%)².

Uno de los efectos adversos característicos de atazanavir es la hiperbilirrubinemia que se debe a que inhibe la enzima responsable de la conjugación de la bilirrubina, la uridin-difosfato-glucuronosil-transferasa 1A1 (UGT 1A1). Las hiperbilirrubinemias fueron ligeras y aparecen durante las primeras semanas de tratamiento⁴.

También se han observado alteraciones electrocardiográficas en los voluntarios sanos, concretamente alargamientos del intervalo PR que no produjeron síntomas. No se observaron cambios significativos en el intervalo QT en voluntarios sanos o pacientes⁴.

Información de nuevos medicamentos

POSOLOGIA

Atazanavir se administra en dosis única de 300 mg/día con 100 mg/día de ritonavir. Ritonavir se utiliza como un potenciador de la farmacocinética de atazanavir ya que permite obtener de niveles séricos de atazanavir superiores a los que se obtendrían si este fármaco fuese administrado solo. La FDA también ha aprobado la dosis única de 400 mg/día para pacientes *naïve*⁶. Independientemente de la posología, debe administrarse con una comida ligera para aumentar su absorción.

Actualmente no hay dosis infantil recomendada ya que su eficacia y seguridad no han sido establecidas en este grupo de población. En caso de insuficiencia renal no es necesario el ajuste de dosis ya que atazanavir se excreta principalmente por vía biliar. Sin embargo, debe utilizarse con precaución en pacientes con ligera/moderada insuficiencia hepática y está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave^{4,6}.

PAPEL EN TERAPEUTICA

La eficacia y seguridad clínicas del atazanavir han sido estudiadas en pacientes previamente tratados como en no tratados. Los criterios de eficacia habitualmente empleados en los ensayos clínicos han sido la disminución del número de copias de ARN viral en sangre, así como en el tiempo transcurrido hasta alcanzar esa disminución ya que la reducción de la carga viral es un marcador de la disminución de la morbilidad y mortalidad de la infección producida por el VIH. Como criterios secundarios se ha analizado el porcentaje de pacientes con menos de 400 y de 50 copias/ml, así como los cambios en el recuento de linfocitos T CD4+.

Los resultados clínicos disponibles actualmente muestran que atazanavir posee un efecto supresor superior a nelfinavir y comparable a la asociación lopinavir/ritonavir, aunque esta última parece claramente superior a la de atazanavir/ritonavir en el tratamiento de infecciones producidas por cepas multirresistentes. Comparativamente, atazanavir presenta una EC 50 (concentración eficaz media para el 50% de las cepas), entre 3 y 19 veces inferior (es más potente) que el resto de los IP^{2,7,8,9}.

A pesar de la inferioridad clínica en el tratamiento de infecciones causadas por cepas multirresistentes, atazanavir presenta una mejor farmacocinética y un perfil de seguridad más favorable. Así, puede ser administrado en dosis única diaria, lo que simplifica el tratamiento y favorece el cumplimiento por parte del paciente. Por otra parte, la aparición de lipodistrofia ha sido el efecto adverso de más preocupante de los anteriores IP, efecto que tiene una frecuencia mucho menor para atazanavir.

CONCLUSIONES

Atazanavir puede utilizarse como IP de primera línea, asociado a saquinavir en pacientes previamente tratados, o con ritonavir como parte de una terapia de rescate.

Los TARGA han producido un cambio en la historia natural de la infección por el VIH. Sin llegar a la cura, han conducido a un notable aumento de la supervivencia de los pacientes en condiciones dignas de vida. Por ello, cualquier mejora, por pequeña que pueda parecer, es importante en la lucha contra el VIH.

Disponibilidad comercial¹⁰

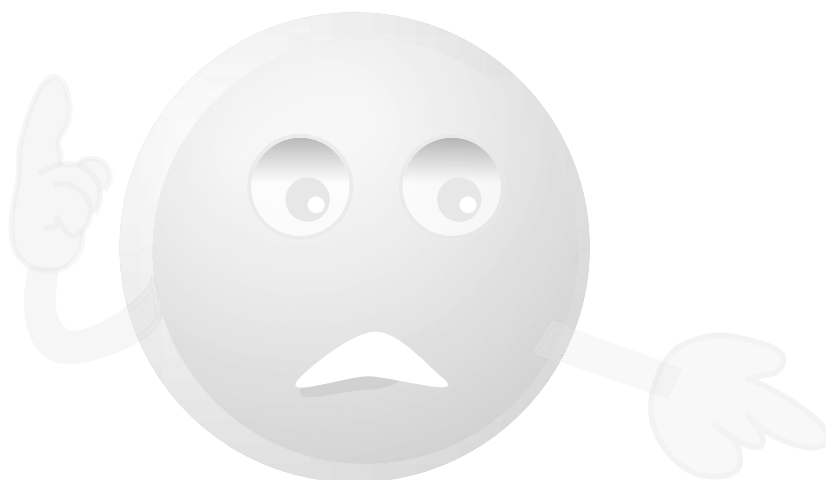
Principio Activo	Nombre Comercial (Laboratorio)	P.V.P.
Atazanavir	Reyataz (Bristol Myers Squibb)	
	100 mg 60 cápsulas	506.85
	150 mg 60 cápsulas	506.85
	200 mg 60 cápsulas	506.85

BIBLIOGRAFIA

1. Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection convened by the Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents (october 2004). <http://AIDSinfo.nih.gov/guidelines/Adult/AA102904.pdf> (acceso el 19 de noviembre de 2004).

Información de nuevos medicamentos

2. Committee for Proprietary Medicinal Products. European Public Assessment Report (EPAR). Reyataz. CPMP/5785/03. European Medicines Agency. <http://www.emea.eu.int> (acceso el 19 de noviembre de 2004).
3. Sweetman S, ed. Martindale: the complete drug reference. Pharmaceutical Press, London. Versión electrónica, MICROMEDEX Inc. Vol. 123 expires 3/2005.
4. Ficha Técnica Reyataz.
5. AEMPS. Atazanavir/Ritonavir: interacción farmacocinética con omeprazol (28 de diciembre de 2004).
6. Drugdex Information System. MICROMEDEX Inc. Vol.123 expires 3/2005. Drug Evaluation Monograph of Atazanavir.
7. AI424-009 Study Group. Therapy with atazanavir plus saquinavir in patients failing highly active antiretroviral therapy: a randomized comparative pilot trial. *AIDS*. 2003; 17(9): 1339-49.
8. Murphy RL *et al.* Dose-ranging, randomized, clinical trial of atazanavir with lamivudine and stavudine in antiretroviral-naive subjects: 48-week results. *AIDS*. 2003; 17(18): 2603-14.
9. AI424-007 Clinical Trial Group. Results of a phase 2 clinical trial at 48 weeks (AI424-007): a dose-ranging, safety, and efficacy comparative trial of atazanavir at three doses in combination with didanosine and stavudine in antiretroviral-naive subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003; 32(1): 18-29.
10. Base de datos del medicamento del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. (acceso 10 de diciembre de 2004).



Comité de Redacción de "The Pharmaceutical Letter":

DICAF, S.L.

Miquel Aguiló (FCC) • Gloria Alba (FCH) • Joan Altimiras (FCH) • Manel Ballester (Cardiólogo) • Josep Barrio (Infectólogo) • Salvador Benito (Intensivista) • Xavier Bonafont (FCH) • Joaquim Bonal (FCH) • Patricia Bravo (FCH) • Daniel Cardona (FCH) • Federico Castillo (FCH) • Isabel Castro (FCH) • Anna Clopés (FCH) • Alfonso Domínguez-Gil (Catedrático Universidad de Salamanca) • José Ángel Expósito (FCH) • Rosa Farré (FCH) • M.^a José Faus (Prof. Titular Universidad de Granada) • Benet Fité (FCC) • Jordi Foncuberta (Hematólogo) • Miquel Franco (Internista) • Pilar Gascón (FCC) • M.^a Rosa Güell (Neumólogo) • Gemma Guinovart (Pediatra) • Sara Herrero (Farmacéutica y Podóloga) • Eduard Hidalgo (FCH) • Cristina de Irala Indart (FCH) • Francesc Jané (Farmacólogo Clínico) • Rosa Jordana (FCC) • Fernando Fernández Llimós (FCC) • Milagros García (FCH) • M.^a Antonia Mangues (FCH) • Francisco Martínez (FCC) • Indro Mattei (FCC) • Lluís Mendarte (FCH) • Josep Monterde (FCH) • Rita Moreira (FCH) • M.^a Estela Moreno Martínez (FCH) • Margarita Ramoneda (FCC) • Gema Rodríguez Trigo (Neumóloga) • M.^a Luisa Sala (FCH) • Joaquim Sanchís (Neumólogo) • Amparo Santamaría (Hematóloga) • Ángel Sanz Ganda (Consultor de Farmacoeconomía) • Pablo Torredadella (Medicina y Cirugía) • Laura Tuneu (FCH) • Guillermo Vázquez (Internista e Intensivista) • (FCH) = Farmacéutico Clínico Hospitalario – (FCC) = Farmacéutico Clínico Comunitario

Información y suscripciones:

DICAF, S.L. – C/. Martí, 44 – 08024 BARCELONA

Tel. 93 211 30 93 - Fax 93 212 38 11 – E-mail: dicaf@dicaf.es – WEB: <http://www.dicaf.es>

Edita: The Pharmaceutical Letter - DICAF, S.L.
C/. Martí, 44 - 08024 BARCELONA
ISSN: 1575-3611 – N.I.F.: B-61640439
Imprime: Gráficas Gispert, S.A. - Depósito Legal: GI-557/1999